FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1966

THÈSE 672

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Philippe, Marie EUDES

Né le 22 Mai 1934, à NEUILLY-SUR-SEINE (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le

22 JUIN 196

LES INSUFFISANCES ENDOCRINIENNES DES HEMOCHROMATOSES IDIOPATHIQUES

Président : Monsieur BRICAIRE (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE
8, Rue Casimir-Delavigne
PARIS-VI°
1966

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1966 N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Philippe, Marie EUDES

Né le 22 mai 1934 à NEUILLY SUR SEINE (Seine)

-:-

Présentée et soutenue publiquement
le

-:-

LES INSUFFISANCES ENDOCRINIENNES DES HEMOCHROMATOSES IDIOPATHIQUES

-:-

Président : Monsieur BRICAIRE (Professeur)

-:-

DACTYLO-SORBONNE
8, rue Casimir Delavigne
PARIS
1966

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK
LEIDEN

PROFESSEURS HONORAIRES

MM ALAJOUANINE (T), AUBIN (A), BENARD (H), BINET (L), BULLIARD (H), CATHALA (J), CHABROL (E), CHAILLEY-BERT (P), DEBRE (R), FEY (B), GALLIARD(H), GAUDART d'ALLAINES (F. de), GENNES (L. de), HALPHEN (E), HAZARD (R), HEUYER (G), LAROCHE (G), LAVIER (G), LELONG (M), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C), MARCHAL (G), MATHIEU (P), MONOD (R), MOREAU (R), MOULONGUET (P), PASTEUR VALLERY-RADOT (P), PETIT-DUTAILLIS (D), PIEDELIEVRE (R), QUENU (J), RENARD (G), RICHET (C), SENEQUE (J), STROHL (A), TANON(L), VERNE (J).

DOYEN ..... M BROUET (G)

1er assesseur ..... M BARGETON (D)
2ème assesseur ..... M GOSSET (J)

I - PROFESSEURS

1°- CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires

	MM
Anatomie	DELMAS (A)
Anatomie pathologique	DELARUE (J)
Anesthésiologie	BAUMANN (J)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Biophysique médicale	BUGNARD (L) DOGNON (A) DJOURNO (A)
Cancérologie médicale et sociale	N...
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G)
Embryologie	TUCHMANN (H)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N ...
Histologie	GIROUD (A)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J)
Médecine du Travail	DESOILLE (H)
Médecine légale	DEROBERT (L)

	MM
Microbiologie (bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G) KUSS (R)
Pathologie exotique	N ...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.) BRICAIRE (H)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J)
Pathologie et thér. générales	N...
Pharmacologie	CHEYMOL (J) LEVY (Mlle J)
Physiologie	BARGETON (D) PARROT (J)
Physiologie et path. obstétricales	LEPAGE (F)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Techn. chir. et Chirurgie exp.	CAUCHOIX (J)
Thérapeutique	CONTE (M)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M)

b) Professeurs à titre personnel

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G)
Anatomie pathologique	NEZELOFF (Ch)
Bactériologie	BARBIER (P)
Biochimie médicale	DESGREZ (P) DREYFUS (J.Cl.) POLONOVSKI (J)
Biologie médicale	BOURLIERE (F)
Histologie	COUJARD (R)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J)
Physiologie	DEJOURS (P) SCHERRER (J)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L) GOUGEROT (L)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H)

2°- CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires

	MM
Clinique carcinologique chirurgicale	REDON (H)
Clinique cardiologique Broussais	SOULIE (P)
Clinique cardiologique Boucicaut	LENEGRE (J)

		MM
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB(J.L.)
	Cochin	LEGER (L)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J)
	Pitié	N...
	Saint-Antoine	GOSSET (J)
	Salpêtrière	SICARD (A)
	Tenon	OLIVIER (Cl)
Clin. de chir. infant. et orth.		FEVRE (M)
Clin. chir. orth. et traumat.		MERLE d'AUBIGNE (R)
Clin. de chir. cardio-vasculaire		DUBOST (Ch)
Clin. de chir. pleuro-pulmonaire		MATHEY (J)
Clin. dermatologique		DUPERRAT (F)
Clin. endocrinologique		DECOURT (J)
Clin. de génétique médicale		LAMY (M)
Clinique gynécologique		HUGUIER (J)
Clin. des maladies cut. et syphil.		DEGOS (R)
Clin. des maladies des enfants		TURPIN (R)
Clin. des maladies infectieuses		MOLLARET (P)
Clin. des maladies ment. et de l'encéph.		DELAY (J)
Clin. des maladies métaboliques		HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang		BERNARD (J)
Clinique des mal. du système nerveux		CASTAIGNE (P)
Cliniques médicales	Bicêtre	DEPARIS (M)
	Broussais	MILLIEZ (P)
	Cochin	BROUET (G)
	Hôtel-Dieu	BARIETY (M)
	Lariboisière	SEZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G)
Clin. d'hyrologie et de climatologie		DEBRAY (Ch)
Clin. méd. infant. et pédiatrie soc.		MARIE (J)
Clinique médicale propédeutique		JUSTIN-BESANÇON(L)
Clin. méd.-soc. du diabète sucré et des maladie de la nutrition		DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie		DAVID (M)
Clinique neurologique		GARCIN (R)
Cliniques obstétricales	Baudelocque	LACOMME (M)
	Saint-Antoine	MERGER (R)
Clin. obst. et gynécologique		VARANGOT (J)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)		OFFRET (G)
Clinique ophtalmologique (Cochin)		N...

	MM
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBRY (M)
Clinique de pédiatrie et de puéricul.	THIEFFRY (S)
Clinique de pneumo-phtisiologie	BERNARD (E)
Clin. de neuro-psychiatrie infantile	MICHAUX (L)
Clin. de rhumatologie méd. et soc.	COSTE (F)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M)
Clin. thérapeutique chirurgicale	ROUX (M)
Clinique thérapeutique médicale	LEMAIRE (A)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M)
Clinique urologique	ABOULKER (P) / COUVELAIRE (R)
Clin. chirur. orth. et traumatologique	PADOVANI (P)
Hygiène et clinique de la première enfance	LAPLANE (R)
Séméiologie médicale — A. Chantin	DOMART (A)
Séméiologie médicale — Pitié	RAMBERT (P)
Séméiologie médicale — Rothschild	WOLFROMM (R)
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F)
Séméiologie traumatique et orthopédique	JUDET (R)

b) Professeurs à titre personnel

Hématologie	ANDRE (R) / BOUSSER (J)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A)
Maladies infectieuses	BASTIN (R)
Médecine	AZERAD (E) / BOUR (H) / GROSSIORD (A) / LAMBLING (A) / PEQUIGNOT (H) / PERRAULT (M) / SIGUIER (F) / WORMS (R)
Neurologie	LHERMITTE (F)
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P)
Oto-rhino-laryngologie	MADURO (R)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B) / MEYER (A)
Rhumatologie	DELBARRE (F)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM
Anatomie	CABROL (C)
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch)

MM

Anesthésiologie ..... VOURC'H (G)
Bactériologie ..... CHRISTOL (D)
Biochimie médicale ..... CARTIER (P) / GONNARD (P)
Biologie médicale ..... HARTMANN (L)
Physique médicale ..... GREMY (F) / ROUCAYROL (J.C.)

III - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie ..... HAUDUROY (P) Pr. s.ch.
Pathologie chirurgicale ..... RUDLER (J) Pr. s. ch.

Secrétaire général de la Faculté ..... M LENA (J)
Conseillers administratifs ..... Mlle CHAINTREUIL(G) / M FAYE (R)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque / Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine ..... M le Docteur HAHN (A)
Conservateurs ..... Mlles DUMAITRE (P) / LE NOIR (G) / QUIEVREUX (E)
Bibliothécaires ..... Mmes CONTET (J), FORGET (F) / Mlles DUROZOY(M.F.), LAURENT (H) / Dr SCHILLER (J)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, L'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546003_0061

A MES PARENTS

A notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur H. BRICAIRE

Professeur de Pathologie Médicale
à la Faculté de Médecine de Paris
Officier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le grand
honneur d'accepter la
présidence de cette
thèse

Hommage respectueux

A Monsieur le Docteur GIBON

Médecin-Chef de l'Hôpital de Meulan

A Monsieur le Docteur RANCHET

Membre de la Société d'Endocrinologie Appliquée

LES INSUFFISANCES ENDOCRINIENNES DES HEMOCHROMATOSES IDIOPATHIQUES

-:-:-

- I -

AVANT-PROPOS

-:-

Avant que furent connus et étudiés les troubles du métabolisme du fer dans l'organisme humain, on avait bien observé et décrit certaines de ses conséquences pathologiques, à savoir le dépôt dans les tissus de pigment ferrique, et perturbations fonctionnelles des organes ainsi surchargés : en premier lieu le foie. Aussi a-t-on longtemps parlé de cirrhose pigmentaire, Mais comme au cours de l'évolution de l'affection, une pigmentation généralisée tégumentaire et un syndrome de type diabétique venaient compléter le syndrome, on parla également de diabète bronzé.

Ce n'est vraiment que ces dernières décennies que le terme d'hémochromatose a été utilisé, d'ailleurs assez improprement pour certaines catégories de malades, pour désigner dans son ensemble la symptomatologie d'une élévation du taux de fer dans le sang, avec dépôts ferriques dans divers appareils et organes. Il était en effet intéressant de réunir sous ce terme tous les états pathologiques provoqués par une rétention du fer dans l'organisme. Mais très vite on se rendit compte de la nécessité de distinguer entre les formes qui dérivent d'un excès de fer alimentaire, avec insuffisance d'élimination des formes dans lesquelles cet excès de fer provient d'un processus endogène, par

exemple hémolytique, ou transfusionnel. Ainsi apparurent simultanément deux causes de classification fort logiques :

distinguer les hémochromatoses par fer alimentaire des hémochromatoses par fer sanguin ;
distinguer par conséquent les formes exogènes des formes endogènes ;
mais surtout, distinguer les hémochromatoses secondaires à ces causes exogènes, transfusions répétées par exemple, des formes essentielles, primitives, idiopathiques, qui à l'étude se révélèrent congénitales, familiales, de nature génétique.

Ce sont ces dernières formes qui, très étudiées ces dernières années, ont apporté des notions entièrement nouvelles sur cette déviation métabolique innée du fer, avec pour conséquence essentielle une rétention du métal, une surcharge pigmentaire des différents tissus, avec souvent sclérose, comme au niveau du myocarde, une élimination urinaire très faible, mais, fait curieux une sidérémie non obligatoirement très élevée. Syndrome complexe, dans lequel la plupart des appareils et organes peuvent être lésés et fonctionnellement perturbés, mais avec généralement une dominance anatomoclinique particulière, surtout au début de l'évolution. La surcharge du myocarde est à l'origine de l'insuffisance cardiaque hémochromatosique. Mais plus intéressant encore nous paraît être le syndrome endocrinien, soit dominé par une insuffisance hormonale donnée, souvent anté-hypophysaire, avec réalisation d'un hypogonadisme qui à l'extrême donnera un tableau d'infantilisme, soit encore s'exprimant par des troubles cortico-surrénaliens, thyroïdiens, et surtout par le

diabète insulino-résistant.

L'étude du syndrome endocrinien, réalisé complètement, ou seulement partiel, nous paraît offrir un intérêt pratique et dogmatique extrême. Sur le plan diagnostique, l'hémochromatose est certainement déjà reconnue avant que n'apparaissent les signes endocriniens. Mais sur le plan thérapeutique, les mesures étiologiques et symptomatiques cherchant à ralentir l'évolution, ou même à obtenir une régression, des guérisons prolongées, sinon définitives, grâce à un traitement plus ou moins permanent, doivent tenir compte de la nature et du mécanisme de ces insuffisances endocriniennes. Il faut alors à la fois chercher à lutter contre le trouble métabolique ferrique et ses conséquences, et à corriger le déficit endocrinien.

Surcharge pigmentaire, fibrose tissulaire, rendent compte de ces insuffisances, le caractère diffus de cette surcharge ferrique expliquant que toutes les glandes endocrines puissent être plus ou moins intensément et simultanément touchées. Mais il semble bien que le lobe antérieur de l'hypophyse, très souvent gravement lésé, puisse être responsable secondairement de ces manifestations endocriniennes : de fait, certaines vérifications anatomiques ont parfois pu constater une relative intégrité organique de certaines glandes endocrines alors que la fonction correspondante était très gravement altérée.

En somme, les hémochromatoses secondaires sont des sidéroses tissulaires avec hépatosidérose surtout : formes post-transfusionnelles, érythropathies hémolytiques, anémies

congénitales, alors que dans les formes idiopathiques, l'élimination du fer reste minime en regard de la résorption intestinale du fer alimentaire ; résorption exagérée entraînant les dépôts. Mais si biologiquement il y a habituelle hypersidérémie et constante hypersidérose tissulaire, la cause de cette exagération de la résorption du métal reste encore inconnue. Les études récentes du métabolisme du fer et de ses troubles en particulier par les méthodes isotopiques, ont bien mis en évidence les altérations métaboliques en cause : cela en étudiant les variations de la sidérémie, et la capacité de fixation du fer sérique, la première étant augmentée, la seconde un peu diminuée, la capacité latente très diminuée ou nulle, le coefficient de saturation, test le plus fidèle, dépassant 0,8 et étant constamment élevé. Les différentes épreuves, charges digestive, avec courbe plate, charge intra-veineuse avec chute rapide des valeurs initiales, épreuve du fer radio-actif, autant de preuves des anomalies d'incorporation du fer chez l'hémochromatosique, traduction de la tendance de l'organisme à une mise en réserve excessive.

A sa forme pleinement réalisée, l'hémochromatose idiopathique comprendra donc une mélanodermie généralisée, une cirrhose hépatique, un diabète généralement sévère et evolutif nécessitant une élévation progressive des doses d'insuline, et pouvant aussi devenir insulino-résistant ; mais en outre, des signes moins constants vont enrichir la séméiologie : l'insuffisance cardiaque et surtout, ce qui va être ici le sujet de notre travail, le tableau d'insuffisance endocrinienne. Complet ou non, le syndrome

d'hémochromatose idiopathique doit être considéré comme une maladie héréditaire, de transmission sur le mode dominant ; toutefois le gène hypersidérémique à pénétrance incomplète n'entraîne l'apparition de tous les symptômes que dans une minorité de cas. Enfin, la prédominance du sexe masculin s'explique par le fait que les soustractions sanguines menstruelles chez la femme réalisent s'il y a eu lieu une manière de traitement préventif proche du traitement curatif efficace dans les formes réalisées, nous le verrons plus loin.

Les aspects habituels se révèlent vers la quarantaine, ce qui est assez remarquable pour une affection congénitale. Mais l'évolution, une fois le diagnostic porté, est lente, et elle l'a été certainement aussi avant ce diagnostic. Il a fallu de nombreuses années pour que les dépôts ferriques et les réactions fibreuses atteignent une intensité suffisante pour s'exprimer par des troubles cliniques. Il existe bien une forme juvénile, observée chez les sujets homozygotes, et qui est rapidement et complètement évolutive, c'est-à-dire de pronostic beaucoup plus grave encore que chez l'adulte.

L'intérêt théorique mais surtout l'intérêt pratique des hémochromatoses idiopathiques et de leur syndrome endocrinien nous ont donc incité, sur le conseil de nos Maîtres, à entreprendre la présente étude, pour laquelle nous avons établi le plan de travail suivant :

après un rapide historique concernant aussi bien les observations cliniques anciennes que les recherches chimiobiologiques moder-

nes, et qui ont abouti à la conception actuelle de l'hémochromatose idiopathique et de ses modes d'expression, nous passerons à un exposé anatomoclinique de la maladie du point de vue endocrinien:
syndrome endocrinien global, mais aussi mais surtout syndrome hypophysaire, gonadique, corticosurrénal, pancréatique, thyroïdien;

nous envisagerons alors le traitement de l'hémochromatose essentielle et son trouble fondamental, métabolique, le traitement de ses conséquences, la constitution de stockes ferriques, et enfin le traitement direct, substitutif, des insuffisances endocriniennes qui font le sujet principal de notre travail.

-:-

- II -
HISTORIQUE
-:-

Si la connaissance physiopathologique des hémochromatoses idiopathiques ne date que du moment à partir duquel la chimie biologique et les méthodes isotopiques ont permis d'établir avec certitude la réalité du trouble du métabolisme du fer à l'origine de ces affections, les observateurs, sur le plan clinique et anatomopathologique, avaient depuis longtemps identifié et décrit une partie au moins du syndrome, la plus apparente : la mélanodermie. On parla de "cirrhose pigmentaire", puisqu'à la mélanodermie s'associait une atteinte hépatique due elle aussi à une surcharge pigmentaire ; on parla de diabète bronzé : ce furent les travaux de CHAUFFARD, de HANOT qui au siècle dernier ouvrir la voie aux recherches modernes. La première observation correspondant bien à une hémochromatose essentielle paraît être celle de TROUSSEAU, HANOT et CHAUFFARD, puis CROISIER et PIERRE MARIE, devaient ensuite en préciser les principaux caractères cliniques.

L'année 1935 fut marquée par le travail de l'auteur britannique SHELDON qui eut le mérite de rassembler des données jusque là éparses, de réunir 311 observations antérieurement publiées, et de synthétiser l'affection : on disposait ainsi de notions cliniques et anatomopathologiques qui permet-

taient de considérer comme une entité nosologique certaine ce qui n'était jusque là que des assemblages de faits en apparence disparates. Mais cette cirrhose pigmentaire, ce diabète bronzé, devaient rapidement s'enrichir, grâce à des observations françaises, d'une série de signes et symptômes qui, lorsqu'ils étaient tous présents, réalisaient vraiment une affection nouvelle.

Dès 1932, F. BESANÇON, L. de GENNES, J. DELARUE et OUMANSKY rapportèrent un cas de cirrhose pigmentaire dominée par un syndrome endocrinien complexe : infantilisme et aplasies multiples des glandes endocrines, sans compter l'insuffisance cardiaque.

Trois ans plus tard, L. de GENNES, J. DELARUE et R. de VERICOURT apportent un nouveau cas de cirrhose pigmentaire avec infantilisme et myocardie. La répétition des faits autorise l'affirmation de la réalité du syndrome, lequel est appelé par ces auteurs : syndrome endocrino-hépato-myocardique. Le thème sert de sujet à la thèse de E. ROYER de VERICOURT, soutenue à Paris en 1935. Toujours en 1935, A. CLERC, M.BASCOURT et R. ANDRE publient un cas analogue, cirrhose pigmentaire et insuffisance cardiaque grave, mais le syndrome pluri-endocrinien est ici remplacé par un seul de ses aspects : l'atrophie testiculaire.

A. GERMAIN reprend le problème et en 1938 montre que certaines cirrhoses doivent avoir une origine endocrinienne, laquelle est alors responsable du syndrome partiel ou complet d'insuffisance hormonale. On commence à penser que puisqu'il y a fréquemment aplasie au moins fonctionnelle du lobe anté-

hypophysaire, c'est là qu'il faut chercher la cause du retentissement sur les gonades du syndrome. De 1940 datent deux autres observations de L. de GENNES et A. GERMAIN concernant cette fois encore la réunion d'une cirrhose pigmentaire, d'un infantilisme et d'une défaillance cardiaque.

Mais il ne suffisait pas de constater, encore fallait-il chercher un traitement efficace : L. de GENNES, D. MAHOUDEAU et H. BRICAIRE, en 1944, à l'occasion de nouveaux cas de cirrhose pigmentaire accompagnée de troubles endocriniens, expérimentent l'action thérapeutique de la testostérone.

En 1948, E. ROYER de VERICOURT, HURET et DALMAS utilisent une nouvelle expression : la myocardite pigmentaire, qui explique ainsi, par une surcharge ferrique, les troubles cardiaques observés ; mais cette note cardiaque s'incorpore dans ce que ces auteurs continuent à appeler syndrome endocrino-hépato-myocardique. On arrive ainsi à une période de grands progrès dans la connaissance et la préparation des hormones, et K. JUSTIN BESANCON, avec H.P. KLOTZ, BARBIER et VILLIAUMEY, précisent en 1950 le comportement biologique de la cirrhose bronzée : en particulier, l'effondrement des 17-cétostéroïdes urinaires. Le corollaire thérapeutique proposé en est l'implantation de testostérone. GILBERT DREYFUS et H. MAMOU en 1951 pensent eux aussi que les implants de testostérone sont intéressants et utiles dans la cirrhose bronzée alors que la méthyl testostérone leur paraît dangereuse. THIERS, COLOMB, FAYOLLE et collaborateurs apportent en 1958 un cas de cirrhose pigmentaire avec importants troubles endocriniens, tandis que

l'année suivante, C. PAPAFOTIS décrit très en détail une intéressante observation d'hémochromatose avec infantilisme.

Autre aspect du syndrome endocrinien, le diabète insulino-résistant, dont P. MICHON, A. LARCAN, C. HURIET et P. VERT apportent une observation en 1960 ; le traitement par A.C.T.H. ayant ici été efficace.

Cette même année 1960, un colloque réunit H. BRICAIRE, F. DARNIS, B. DREYFUS, GILBERT-DREYFUS, J. HAMBURGER, A. NETTER et H. PEQUIGNOT sur "les possibilités thérapeutiques dans l'hémochromatose idiopathique". Il s'agit non plus seulement de parer aux anomalies métaboliques ferriques et à leurs conséquences, mais encore d'assurer un traitement substitutif aux insuffisances endocriniennes, considérées désormais comme appartenant à l'hémochromatose essentielle, et aussi comme un élément aussi important que l'insuffisance cardiaque.

Autres observations curieuses, montrant le rôle prépondérant de l'anté-hypophyse, le cas de TABBARA et LUBETZKI en 1961, celui de E. AZERAD en 1963 : l'hémochromatose idiopathique a dans les deux cas évolué vers un syndrome de Sheehan terminal. PRINZIE et LEDERER dans une série de communications à la Société d'Endocrinologie, précisent la nature et les modalités du contrôle endocrinien du métabolisme du fer.

A. LEVY et J.M. BERT, toujours en 1961, insistent sur l'insuffisance surrénale des hémochromatoses, dont le XXXIVe Congrès Français de Médecine de Lyon, en septembre 1963, établit le démembrement : formes es-

sentielles, idiopathiques, de nature génétique, congénitales, familiales, d'apparition tardive, et provenant d'un trouble du métabolisme du fer alimentaire ; formes secondaires, par hémolyse, par transfusions sanguines. Les premières apparaissent le plus souvent tardivement, les secondes, peu après le facteur étiologique.

Les manifestations endocriniennes des hémochromatoses idiopathiques sont étudiées à ce même congrès par J. WARTER, J.P. WEILL et Mme WEILL-BUISSON pour leur ensemble, par J. VAGUE et collaborateurs pour l'activité corticosurrénale, par GILBERT-DREYFUS, SAVOIE et SEBAOUN pour l'insuffisance testiculaire, par P. KISSEL et collaborateurs pour le pancréas et le diabète insulinorésistant ; de GENNES et BRICAIRE décrivent le syndrome endocrinien des cirrhoses bronzées, et LEDERER revient sur le contrôle endocrinien du métabolisme du fer dans les hémochromatoses. DECOURT et J.P. MICHARD montrent le rôle de l'hypophyse dans le déficit endocrinien des hémochromatosiques, CHABOT et ALBEAUX FERNET montrent que la thyroïde peut elle aussi participer au syndrome. Cette très importante séance a donc donné aux hémochromatoses leur aspect actuel, sur lesquels PESTEL est revenu en 1964. En 1965 enfin, MIROUZE et collaborateurs ont réuni seize observations permettant une étude de la fonction hypophysaire dans l'hémochromatose. Enfin GAJDOS a publié une série d'articles sur la biochimie du métabolisme du fer qui apporte encore de fins détails sur la physiopathologie de l'hémochromatose idiopathique.

On voit que les éléments sont nombreux et

variés qui permettent une étude de l'hémochromatose idiopathique en général, de ses expressions endocriniennes en particulier. Etude dont l'intérêt pratique sera surtout souligné ici, puisqu'aussi bien c'est en tant que futur praticien désireux de ne pas omettre un diagnostic et de mettre en oeuvre le traitement approprié que nous abordons ces curieux problèmes de troubles métaboliques de nature génétique.

-:-

- III -

ETUDE ANATOMOCLINIQUE

-:-

Dans sa forme essentielle, l'hémochromatose est considérée comme une erreur innée, congénitale, affectant le métabolisme du fer. Divers éléments ont démontré la réalité de cette conception : l'apparition familiale de l'anomalie, soit sous sa forme clinique complète, soit seulement sous forme de stigmates biologiques.

Certains auteurs, en particulier Anglo-Saxons, se sont demandés également s'il n'y avait pas au départ des troubles endocriniens, alors que la grande majorité inclinent à penser que les manifestations endocriniennes sont bien secondaires au trouble métabolique, et proviennent de dépôts pigmentaires avec fibrose secondaire au niveau des diverses glandes à sécrétion interne, et en particulier au niveau de l'antéhypophyse, les atteintes glandulaires survenant secondairement à une insuffisance anté-hypophysaire.

PRINZIE et LEDERER ont consacré de très vastes recherches à la vérification d'un éventuel contrôle endocrinien du métabolisme du fer. Ils ont envisagé successivement toutes les fonctions hormonales dans leur possible rapport avec le métabolisme ferrique. C'est ainsi, par exemple, qu'ils ont re-

cherché l'influence de la cortisone sur la sidérémie du Lapin des deux sexes :

Chez le Lapin mâle, la cortisone provoque une diminution rapide et importante du fer plasmatique, en même temps qu'une anémie ; chez la Lapine, et dans les mêmes conditions expérimentales, la cortisone ne provoque qu'une diminution tardive et faible du fer plasmatique ; l'anémie est de la même intensité que chez le Lapin mâle ;
Chez le Lapin eunuchoïde, les réactions aux injections de cortisone sont identiques à celles du Lapin femelle.

Ces mêmes auteurs ont étudié l'action réciproque de la cortisone et des hormones sexuelles sur la sidérémie du Lapin mâle castré :

- l'acétate de cortisone ne provoque pas de diminution du fer plasmatique ;

- l'acétate de cortisone injecté en même temps que du propionate de testostérone provoque une chute importante et rapide du fer plasmatique ;

- l'acétate de cortisone injecté en même temps que la progestérone provoque une chute modérée du taux de fer plasmatique ;

- l'acétate de cortisone injecté en même temps que la progestérone provoque une chute du taux du fer plasmatique intermédiaire de celle qu'elle provoque en association avec du propionate de testostérone ou du benzoate d'oestradiol.

Une autre série de recherches de PRINZIE et J. LEDERER a été consacrée à l'action réciproque de la cortisone et des hormones sexuelles sur la sidérémie du Lapin des deux

sexes. Les auteurs sont arrivés à la conclusion que les hormones sexuelles sont capables de modifier l'action de la cortisone sur la sidérémie du Lapin des deux sexes :

- le propionate de testostérone freine légèrement l'action hyposidérémiante de la cortisone chez le Lapin mâle ;

- la folliculine à doses modérées comme à doses fortes réduit de manière nette l'action hyposidérémiante de la cortisone chez le Lapin mâle ;

- la progestérone freine l'action de la cortisone sur la sidérémie du Lapin mâle ;

- le propionate de testostérone renforce considérablement l'action hyposidérémiante de la cortisone chez la Lapine ;

- la progestérone renforce l'action hyposidérémiante de la cortisone chez la Lapine.

L'ensemble de ces recherches a abouti aux conclusions suivantes :

Le taux du fer sérique considéré comme le reflet de la charge en fer de l'organisme n'a de signification que dans la mesure où l'état endocrinien est normal. En particulier, la différence à ce sujet du taux du fer sérique chez l'homme et chez la femme n'est pas liée à une carence chez cette dernière due aux menstruations, mais à la différence des hormones sexuelles. La folliculine entraîne, expérimentalement, une anémie et une chute du fer plasmatique. L'eunuque fait une anémie réparée par le propionate de testostérone. Le rôle de la thyroïde paraît également remarquable ; hypothyroïdie ou hyperthyroïdie entraîne une chute du fer

sérique. Il n'est toutefois pas possible d'éclairer la pathogénie de l'hémochromatose par la seule déviation de l'équilibre hormonal.

o

a) Syndrome endocrinien global

Bien que l'aplasie glandulaire, ou au moins une insuffisance fonctionnelle plus ou moins nette, existent dans les hémochromatoses à expression endocrinienne, le plus souvent le tableau est dominé par une insuffisance dominante, le plus souvent gonadique, ou hypophysaire. Pourtant certains auteurs ont fait du syndrome endocrinien une synthèse anatomoclinique : c'est ainsi que de GENNES et H. BRICAIRE ont montré la netteté de l'atteinte endocrinienne dans les formes idiopathiques des cirrhoses bronzées. Cette atteinte endocrinienne doit être classée à côté de la mélanodermie, de la cirrhose et du diabète parmi les signes majeurs. Elle est par contre absente ou discrète dans les formes secondaires - ce qui explique la tendance de certains auteurs de prendre l'insuffisance endocrinienne pour la cause et non pour l'effet des hémochromatoses essentielles. L'insuffisance gonadique est dominante, l'insuffisance surrénale est moins constante, et revêt surtout un caractère fonctionnel. L'atteinte thyroïdienne est rare. L'hypophyse, selon les résultats de l'épreuve au test S.U. 4885, semble également perturbée.

J. WARTER et J.P. WEILL enfin ont insisté sur les contradictions pathogéniques qui existent entre l'absence de dépôts de fer dans le problème de l'interprétation du rôle

de l'hypophyse et des centres hypothalamiques dans l'apparition des désordres endocriniens glandulaires fonctionnels.

E. AZERAD et collaborateurs ont envisagé les aspects endocriniens de l'hémochromatose. Au cours d'une étude critique de la conception hypophysaire des altérations endocriniennes observées dans l'hémochromatose, les auteurs ont étudié chez huit malades les taux urinaires de FSH, le fonctionnement thyroïdien et surrénal, la réponse du testicule, de la thyroïde et de la corticosurrénale à l'administration de leurs stimulines spécifiques. A la lumière des résultats obtenus, deux conceptions de l'atteinte endocrinienne de l'hémochromatose paraissent possibles :

- la théorie hypophysaire, mais en admettant que dans un certain nombre de cas, l'hypopituitarisme est partiel, dissocié, limité à une carence isolée en I.C.S.H.

- une théorie métabolique, admettant l'indépendance des diverses atteintes endocrines par l'anomalie génétique à détermination enzymatique qui est peut-être - mieux qu'une infiltration ferrique - la cause première de la maladie.

On revient alors à l'alternative évoquée plus haut, selon laquelle il serait difficile de savoir si le syndrome endocrinien des hémochromatoses idiopathiques est secondaire aux troubles métaboliques ferriques, ou primitif et indépendant ou plus exactement parallèle à eux, en ce sens qu'eux aussi connaîtraient une étiologie génétique. Il est en effet difficile de conclure. Dans

certains cas, les glandes endocrines ont été trouvées envahies par des dépôts ferriques, fibrosées de façon réactionnelle : dans de tels cas, l'hémochromatose idiopathique, trouble métabolique inné, est la première en date, les troubles endocriniens lui étant secondaires. Mais dans d'autres cas, ces glandes semblent plus ou moins indemnes du processus pigmentaire, et leurs troubles fonctionnels paraîtraient secondaires à une anomalie primitive de l'anté-hypophyse.

Mieux vaut demeurer sur l'expectative, en attendant que de nouvelles recherches biochimiques, expérimentales et anatomocliniques apportent de nouveaux éléments. Sur le plan pratique par contre, des observations illustrent avec certitude la possibilité d'une prédominance de telle ou telle insuffisance hormonale, les autres fonctions endocrines paraissaient peu touchées, au moins sur le plan clinique - car une exploration fonctionnelle peut fort bien révéler des insuffisances latentes. Pour la commodité de l'exposé, nous envisagerons donc successivement les différents syndromes endocriniens rencontrés dans les hémochromatoses idiopathiques, tout en insistant sur le fait que le syndrome endocrinien global est fréquent, alors même qu'une note hormonale spécifique est prédominante.

°

b) Syndrome hypophysaire

Les premières observations de de GENNES, de H. BRICAIRE entre 1932 et 1935, qui attirèrent l'attention sur l'expression endocrinienne de certaines cirrhoses pigmentaires,

de certains diabètes bronzés, faisaient état d'un infantilisme particulier, d'un hypogonadisme dont l'origine anté-hypophysaire ne paraissait pas douteuse aux auteurs qui l'étudiaient. La participation de l'hypophyse fut bientôt affirmée, par des données anatomocliniques et surtout biologiques. Outre l'infantilisme, on devait rapporter quelques cas de syndrome de Sheehan, ou nécrose hypophysaire aiguë, marquant la phase terminale de l'évolution de certaines hémochromatoses idiopathiques. Les cas rapportés ont été d'ailleurs invoqués pour soutenir l'origine hypophysaire primitive de tous les troubles endocriniens observés, alors que pour d'autres auteurs, nous l'avons dit plus haut, on pourrait incriminer le trouble métabolique ferrique et les dépôts pigmentaires qui lui sont secondaires, pour rendre compte des insuffisances glandulaires susceptibles de compliquer les hémochromatoses primitives.

J. MIROUZE, C. JAFFIOL, P. MARY, F. SAADE et R. PASTORELLO ont étudié récemment la fonction hypophysaire chez seize malades atteintes d'hémochromatose idiopathique. Ils ont utilisé le dosage des F.S.H., le test au néomercazole, et le test à la métopirone, couplés aux explorations statiques des glandes endocrines périphériques. L'atteinte hypophysaire selon ces auteurs, réalise le plus souvent une forme dissociée d'hypopituitarisme à expression hypogonadique, surrénogonadique ou thyréotrophique. Cette étude est illustrée par un cas de panhypopituitarisme hémochromatosique. L'importance de l'atteinte endocrinienne périphérique a pu par ailleurs être soulignée à propos d'un cas avec réserve thyroïdienne basse où le test au néomercazole, positif, épuise les ca-

pacités fonctionnelles du corps thyroïde qui se montre incapable, au second temps, à la sollicitation par la TSH, de donner une réponse positive. L'examen histologique a révélé une surcharge pigmento-ferrique massive du parenchyme thyroïdien. Il s'agirait donc ici d'un effet direct de l'hémochromatose essentielle, et non pas du retentissement au niveau de la thyroïde de l'insuffisance hypophysaire. Sans vérification anatomique, il semble bien difficile de distinguer entre les deux pathogénies des insuffisances endocriniennes.

MIROUZE a cette fois encore vérifié l'inefficacité, signalée à maintes reprises, du traitement par saignées sur le syndrome endocrinien hémochromatosique : ce qui serait en faveur d'une étiologie plus endocrinienne que métabolique.

Nous citerons un aspect particulier d'insuffisance hypophysaire cette fois aiguë, puisque dûe à un syndrome de Sheehan terminal : le cas de TABBARA et LUBETZKI, repris par AZERAD et LUBETZKY :

TABBARA et LUBETZKI ont rapporté en 1962 l'observation anatomoclinique d'une hémochromatose essentielle chez un homme de 44 ans. L'évolution clinique s'est faite par étapes successives, très particulières, marquées par des manifestations complexes hépatiques, myocardiques, endocriniennes, que les auteurs ont suivies à la lumière des données hormonales et biologiques, ce qui a permis de discuter des inter-réactions endocrines dans les hémochromatoses idiopathiques. Ici, signalons accessoirement le fait original tenant à l'issue hémorragique de la maladie, complication de l'hypertension portale, avec

insuffisance hypophysaire franche : à la vérification nécropsique, on devait trouver des lésions de nécrose ischémique de l'anté-hypophyse, caractérisant un syndrome de Sheehan.

Plus détaillée, la description de AZERAD et LUBETZKI devaient nous apporter les précisions suivantes :
il s'agit donc d'une observation d'hémochromatose primitive, où les troubles endocriniens évoluèrent en deux périodes :

- la première, d'une durée de cinq ans, a été marquée par une insuffisance gonadique isolée, accompagnée secondairement d'une gynécomastie avec un taux de FSH normal ;

- la seconde, d'une durée de deux ans, vit l'apparition d'une insuffisance hypophysaire manifeste cliniquement, avec effondrement de la FSH, des 17-OH et de la fixation thyroïdienne de l'iode radio-actif.

Le décès survint brusquement, après hémorragies digestives. L'autopsie permit de mettre en évidence une nécrose hypophysaire telle qu'on en voit dans le syndrome décrit par SHEEHAN dans le post-partum.

Il ne fait pas de doutes que la nécrose hypophysaire est rare dans l'hémochromatose essentielle, puisqu'une statistique récente ne la signale que deux fois sur 22 cas.

D'autre part, on sait que l'atteinte gonadique est généralement considérée comme secondaire à l'atteinte hypophysaire ; pourtant, dans le présent cas, elle apparaissait manifestement primitive, à moins d'invoquer une dissociation dans l'insuffisance en hormones gonadotropes hypophysaires.

Un point reste difficile à élucider : les rapports entre l'infiltration ferrique des parenchymes glandulaires et l'atteinte fonctionnelle endocrine, qui ne paraît pas toujours parallèle aux lésions proprement hémochromatosiques. Il faut donc bien admettre, au moins dans certains cas, un trouble purement fonctionnel, d'origine hypophysaire.

C'est l'opinion de J. DECOURT et J.P.MICHARDS qui ont étudié le rôle de l'hypophyse dans le déficit endocrinien des hémochromatoses. Ces auteurs ont montré qu'une insuffisance anté-hypophysaire plus ou moins importante peut être retrouvée dans les hémochromatoses, affectant surtout le secteur gonadique. Le rôle propre de l'hypophyse n'en doit pas moins être précisé dans chaque cas, à l'aide d'épreuves dynamiques, stimulation par l'ACTH, la TSH et la gonadotrophine, test au S.U. 4885.

Les cas d'infantilisme hémochromatosique peuvent donc aussi bien être placés dans la catégorie des insuffisances anté-hypophysaires que dans le groupe des états hypogonadiques. Certes, le choix de ce classement implique une décision étio-pathogénique qui risque de ne pas être exacte dans tous les cas. Mais les insuffisances gonadiques font rarement la preuve de leur caractère primitif. Nous venons d'en citer un exemple (AZERAD et LUBETZKI), mais dans la majorité des cas il semble bien que l'hypophyse a joué le rôle primitif. Encore que dans ce cas de AZERAD, la nécrose anté-hypophysaire aiguë terminale puisse faire discuter d'une atteinte plus précoce, mais discrète, infra-clinique, de la glande, au cours de la première phase évolutive d'hypogonadisme d'apparence primitif.

L'infantilisme tel qu'il a été décrit par les premiers observateurs, BESANCON, de GENNES, puis CLERC et de VERICOURT, GERMAIN, H. BRICAIRE, a été récemment bien illustré par un cas de C. PAPAFOTIS, d'Athènes ; mais il s'agissait d'une hémochromatose essentielle vraiment complète, puisqu'au syndrome endocrinien s'ajoutait une insuffisance myocardique qui a par moments totalement dominé le tableau clinique.

Le malade dont PAPAFOTIS a rapporté l'histoire en 1959 était âgé de 25 ans. Depuis un paludisme contracté une dizaine d'années auparavant, il existe une mélanodermie généralisée. Depuis un mois, le malade se plaint de soif avec polydipsie et polyurie, polyphagie, amaigrissement, asthénie, et une accentuation récente de la mélanodermie. Brusquement, la veille de l'hospitalisation, est apparue une douleur violente épigastrique avec nausées, vomissements, éruption intensément prurigineuse. La température est à 38°5, avec un pouls à 110 et une dyspnée intense. l'examen révèle :

une mélanodermie très accentuée ;
un amaigrissement important ;
une peau sèche, écailleuse, ichtyosique, avec cyanose prédominant au niveau des lèvres, des oreilles, des doigts ;
une meilleure étude de la pigmentation montre que la teinte est celle du vieux bronze, que les régions découvertes sont particulièrement atteintes par elle ; qu'au niveau des muqueuses, qui ne sont pas respectées, on trouve des taches ardoisées buccales.

On est en outre frappé par l'absence de toison pubienne et axillaire ; par l'atrophie des testicules, peu résistants, peu sensibles

à la palpation. La frigidité est presque totale, la puissance génitale est très faible.

On trouve en outre une insuffisance cardiaque avec oedème des membres inférieurs, un foie hypertrophié, une rate perceptible ; la diurèse est de 2.000 à 2.500 cc par jour. Une radiographie du crâne ne révèle pas de modifications de la selle turcique. Le métabolisme basal est de +9 p.cent. Un traitement est alors entrepris, contre les troubles digestifs, contre le diabète : 100 U. d'insuline protamine zinc et 20 U. d'insuline ordinaire une fois par jour. On obtient ainsi une sensible amélioration, et le malade quitte le service, prié de poursuivre insuline et régime.

Il revient quatre mois plus tard en grande insuffisance cardiaque, porteur d'une importante hepatomégalie avec ascite, oedème des membres inférieurs, et épanchement pleural. On reprend le traitement insulinique, mais cyanose et dyspnée persistent, et avec un effondrement de la tension artérielle à 9-6, une tachycardie, une oligurie à 300-500 g par jour, le malade meurt dans le coma.

L'autopsie a été pratiquée : le coeur, le foie, la rate sont hypertrophiés et surchargés de pigments ferriques. Le pancréas porte au niveau des îlots de Langerhans des lésions dégénératives graves allant jusqu'à la nécrose ; les surrénales sont atrophiques.

On peut regretter dans cette observation l'absence de renseignements anatomopathologiques concernant l'hypophyse. L'auteur conclut à une cirrhose pigmentaire avec infantilisme, dont l'évolution mortelle fut liée à une insuffisance cardiaque. Il s'agissait

d'une myocardite interstitielle chronique avec dilatation ventriculaire, la cardiopathie pouvant être d'origine endocrinienne dans cette hémochromatose idiopathique dominée par un infantilisme peut-être congénital.

o

c) Syndrome gonadique

Nous avons dit plus haut, à propos du syndrome hypophysaire, que l'atteinte gonadique était habituellement considéré comme secondaire à l'atteinte hypophysaire, toutefois dans quelques rares cas, encore que l'étiopathogénie soit discutable, l'insuffisance testiculaire s'est présentée comme étant primitive. C'est ce que paraît bien illustrer le cas de AZERAD et LUBETZKY, encore que ces auteursfont une restriction portant sur l'éventualité d'une dissociation dans l'insuffisance en hormones hypophysaires gonadotropes.

Dans une revue d'ensemble de la question des hémochromatoses, M. PESTEL indique que le syndrome hypogonadique est variable selon les observations. On peut en effet trouver une simple diminution de la libido, mais aussi sa perte totale ; l'impuissance pouvant entraîner un tableau d'infantilisme qui fait la preuve de son origine testiculaire en répondant plus ou moins totalement aux injections de testostérone.

Dans une observation rapportée par THIERS, COLOMB, FAYOLLE et ARCADIO, on notait une cirrhose pigmentaire typique avec hypogonadisme, sans glycosurie, mais avec glycémie à jeun élevée et courbe d'hyperglycémie provo-

quée de type diabétique.

Selon GILBERT-DREYFUS, J.C. SAVOIE et J. SEBAOUN enfin l'insuffisance testiculaire est dans les hémochromatoses un signe qui doit être considéré comme majeur. Cette insuffisance pour ces auteurs n'est pas primitive, puisque les gonadotrophines sont en règle, abaissées ; elle commence à se révéler à la puberté, qui est elle-même tardive et incomplète. Mais ici le trouble métabolique joue un rôle pathogénique primordial. Cependant il n'est pas certain que l'infiltration de l'hypophyse antérieure en soit uniquement responsable. Cette infiltration est, en effet, absente lors des hémosidéroses expérimentales qui entraînent pourtant une atrophie testiculaire. Il ne faut pas ici encore, oublier la nature génétique de l'hémochromatose idiopathique, et sans doute le trouble inné ne se limite-t-il pas au métabolisme du fer.

o

d) Syndrome corticosurrénalien

J. VAGUE, P. BERNARD, J. CODACCIONI, GARRIGUES, BOYER et GRATECOS, de Marseille, ont étudié l'activité corticosurrénale dans l'hémochromatose. Ils ont montré qu'histologiquement il existe parfois une infiltration pigmentaire et une sclérose de la glomérulée surtout. Cliniquement, pourtant, les signes d'insuffisance cortico-surrénale restent mineurs. Cette insuffisance limitée n'en bénéficie pas moins de la thérapeutique hormonal et elle est réductible par l'A.C.T.H. qu'en effet nous trouvons citée à plusieurs reprises dans les traitements symptomatiques ou substitutifs opposés à l'hémochromatose essentielle. La suppression de la synthèse du

cortisol rend l'hypophyse apte à stimuler l'activité surrénale.

A. LEVY et J.M. BERT, de Montpellier, ont souligné l'insuffisance surrénale des hémochromatoses. A propos de deux observations cliniques récentes, ils ont fait une analyse de la littérature médicale à ce sujet. Les constatations cliniques et biologiques permettent de conclure selon eux à l'existence d'une insuffisance surrénale authentique au cours des hémochromatoses idiopathiques. Si cette insuffisance ne s'exprime que rarement sur le mode addisonien franc, elle a souvent une traduction biologique non équivoque. Elle soulève alors des problèmes physiopathologiques délicats tant en ce qui concerne le mécanisme même de l'insuffisance surrénale, que de ses corrélations avec le diabète sucré.

o

e) Le syndrome pancréatique

Il s'identifie au diabète qui forme l'un des éléments du trépied de la cirrhose bronzée ; diabète d'abord modéré, mais qui risque d'être évolutif et parfois aussi insulino-résistant.

Nous citerons l'observation relatée par P. MICHON, A. LARCAN, C. HURIET et P. VERT en 1960. Il s'agissait d'un cas d'hémochromatose primitive compliquée de flutter auriculaire, de diabète aigu d'apparition brutale, et totalement insulino-résistant.

Cette insulino-résistance disparut au bout de treize jours d'un traitement par ACTH à la dose globale de 940 mg. Avec un recul d'un

an, le diabète continue à se montrer totalement équilibré.

Pour les auteurs, l'origine immunologique de cette insulino-résistance est probable, mais nullement prouvée ; ce cas peut être rapproché d'autres observations d'insulino-résistantes publiées dans la littérature, et qui ont été traitées et guéries par l'A.C.T.H. - cela dans les hémochromatoses idiopathiques, mais aussi parfois en dehors d'elles.

P. KISSEL, G. DEBRY, C. MARCHAL et J. LECLERE, de Nancy, ont rapporté en 1963 deux cas d'hémochromatose avec diabète relativement équilibré respectivement un an et neuf mois. Puis est apparue une insulino-résistance. Un test de Lowell montrait, dans le second cas, une nette activité anti-insuline du sérum.

Dans le premier cas, le décès brutal du malade survint avant que l'on ait pu entreprendre tout traitement étiopathogénique.

Dans la seconde observation, par contre, l'A.C.T.H. a donné dans les premiers jours une amélioration spectaculaire, puis l'hyperglycémie est réapparue. La prednisone devait accentuer cette réaction hyperglycémiante. L'évolution spontanément régressive de la résistance évolua de pair avec une relative insuffisance cortico-surrénalienne.

Selon P.A. BASTENIE et J. PIRART, de Bruxelles, le diabète de l'hémochromatose offre un caractère complexe et se présente fréquemment comme insulino-résistant. Par contre le diabète hypochromatosique se montre relativement bénin en ce qui concerne les complica-

tions vasculaires, dont nous avons dû constater la rareté.

J. GUILLON a abordé le mécanisme pathogénique du diabète dans l'hémochromatose, en montrant que ce mécanisme reste encore discuté. On doit cependant retenir l'enchaînement : dépôts de fer, sclérose pancréatique, atteinte des îlots de Langerhans, diabète. Cet enchaînement semble logique. Pourtant il reste à démontrer que le diabète est bien dû exclusivement aux lésions anatomiques pancréatiques, et, surtout, que l'infiltration pancréatique par le pigment ferrique est la seule responsable. On tend plutôt à considérer le trouble du métabolisme ferrique comme l'expression d'une atteinte métabolique générale et enzymatique agissant simultanément sur plusieurs viscères. Selon P. RAMBERT et PIGUET, il faut retenir dans les explications pathogéniques le fait qu'en dehors du diabète il existe dans l'hémochromatose des troubles de la glycorégulation avec réponse anormale à l'épreuve d'hyperglycémie, réponse qui apparaît soit du type diabétique, soit du type paradiabétique.

Démembrant les différents éléments dont la réunion compose l'hémochromatose essentielle totalement réalisée, P. UHRY a montré qu'il existe des formes de diabète avec mélanodermie sans cirrhose, des formes de cirrhose ou de diabète sans mélanodermie, des cirrhoses bronzées reconnues à la ponction-biopsie et cependant sans glycosurie ; enfin des formes monosymptomatiques observées dans des familles d'hémochromatose. Ces aspects montrent la variété du trépied symptomatique de la cirrhose bronzée.

Selon DARNAUD et DENARD, à propos de l'in-

sulino-résistance survenant au cours du diabète hémochromatosique, il s'agirait plutôt d'un diabète instable avec hypoglycémie brutale rendant nécessaire une notable hyperglycémie de sécurité. Quant à la rareté des complications vasculaires du diabète chez les hémochromatosiques, elle a été établie par des chiffres ; J. PIRART et P.A. BASTENIE ont en effet comparé sur 34 cas, des cirrhoses banales chez des sujets normaux et des cirrhoses bronzées ; ils ont confirmé la rareté des complications vasculaires, rareté qui ne s'explique pas uniquement par la durée apparente du diabète plus courte dans l'hémochromatose que dans le diabète normal. Il est pour ces auteurs, d'autres facteurs à faire intervenir :

la rareté de l'hypertension artérielle,
la rareté de l'hypercholestérolémie et de l'obésité,
la tendance des hémochromatosiques à la dénutrition, à l'hypogonadisme et à l'hyposurrénalisme.

Etant donné la diversité symptomatologique du syndrome endocrinien des hémochromatoses, et même des formes du diabète, un seul cas ne saurait être tenu pour l'expression de faits constants chez tous les malades frappés de l'anomalie métabolique. Pourtant nous voudrions rappeler ici la description histopathologique nécropsique du pancréas du malade de PAPAFOTIS atteint nous l'avons vu, d'hémochromatose avec infantilisme et insuffisance cardiaque :

le pancréas pèse 70 g, il est de nature subscléreuse. A la coupe, le parenchyme présente une couleur foncée rouge-brunâtre. Il est en fait remplacé par un tissu fibreux.

Histologiquement on trouve une augmentation considérable et une dégénérescence hyaline du tissu conjonctif qui a envahi la plus grande partie de l'organe avec présence par places d'infiltrations inflammatoires denses leucocytaires. Dans ce tissu conjonctif hyperplasié, les lobules pancréatiques sont comprimés, les cellules épithéliales portent de nombreux grains d'hémosidérine et aussi de graves lésions dégénératives.

Quant aux îlots de Langerhans enfin, ils sont considérablement diminués et comprimés. Dans les cellules de quelques îlots, on trouve en abondance des dépôts d'hémosidérine et des lésions graves de dégénérescence allant jusqu'à la nécrose. Selon cette description, qui ne correspond sans doute pas à la totalité des cas d'hémochromatoses idiopathiques, le trouble du métabolisme ferrique serait primitif, entraînant des dépôts pigmentaires au niveau des îlots de Langerhans ainsi lésés, voire nécrosés, et en tous cas compromis dans leur fonction endocrinienne normale.

o

f) Le syndrome thyroïdien

Le syndrome thyroïdien des hémochromatoses essentielles semble avoir été beaucoup moins souvent observé et étudié que les autres aplasies endocriniennes.

Pourtant, PESTEL écrivait récemment que si l'opothérapie thyroïdienne ne trouve habituellement pas sa justification dans le traitement des hémochromatoses idiopathiques, les constatations anatomiques ont montré la surcharge nette du tissu thyroïdien en pig-

ments d'origine ferrique. Cependant en général les preuves d'un déficit fonctionnel thyroïdien ne sont pas fournies.

On doit cependant à J. CHABOT et M. ALBEAUX FERNET une étude sur les rapports entre hémochromatose et thyroïde. Ces auteurs ont rappelé que l'abaissement du métabolisme de base est signalé depuis longtemps dans les hémochromatoses. En fait, les signes cliniques d'hypothyroïdie font le plus souvent défaut. Cependant des épreuves utilisant l'iode radio-actif ont montré que celui-ci s'est trouvé réduit dans sa fixation dans un tiers des cas, mais on ne sait si ce défaut de captation est d'origine thyroïdienne, ou hypophysaire. Ces notions en tous cas contrastent profondément avec les constatations anatomopathologiques : sidérose épithéliale massive et fibrose interstitielle anatomiquement constatée au niveau de la thyroïde.

Il nous reste maintenant à envisager les déductions thérapeutiques qui dérivent de ces constatations anatomocliniques et hormonales. Nous pouvons prévoir que le traitement logique sera à la fois symptomatique et étiologique ; il cherchera à lutter contre le trouble du métabolisme du fer et ses conséquences, les dépôts pigmentaires, et aussi à contrebalancer le déficit endocrinien soit global, à point de départ généralement anté-hypophysaire, soit localisé à une glande périphérique, gonades en particulier.

-:-

- IV -

TRAITEMENT

-:-

L'hémochromatose idiopathique étant liée à une dystrophie génétique portant sur le métabolisme du fer, on ne peut espérer obtenir une guérison complète et durable. L'affection est dominée par un fait majeur, la cirrhose bronzée, qui provient de l'accumulation excessive de fer dans l'organisme ; le stockage est lent, ce qui explique que les premières manifestations cliniques se produisent à l'âge adulte. Il semble s'agir d'un trouble de la résorption intestinale, sous la dépendance d'une altération enzymatique, trouble frappant les cellules duodénales dont l'apoferritine ne serait plus capable de bloquer la résorption du fer lorsque l'organisme est saturé. Les signes biochimiques seront donc une augmentation du taux du fer sérique, mais ce critère est parfois en défaut, et toute hypersidérémie n'est pas la traduction d'une hémochromatose et ce signe peut être en défaut dans des hémochromatoses essentielles authentiques. C'est pourquoi d'autres moyens de diagnostic sont nécessaires : étude du coefficient de saturation de la sidérophiline, ou transferrine, coefficient qui sera toujours élevé ; épreuve du fer radio-actif montrant que l'absorption digestive est effectivement accrue, étude de l'hypersidérémie provoquée. Toutes ces épreuves convergent pour établir que dans

l'hémochromatose idiopathique, l'hypersidérémie et l'hypersidérose tissulaire sont les caractéristiques essentielles du trouble métabolique. La certitude diagnostique reste l'étude histologique de la biopsie, cutanée, peu fidèle, mais surtout hépatique, décisive.

Nous envisagerons donc, sur le plan thérapeutique :
le traitement de l'hémochromatose proprement dite,
le traitement de ses manifestations endocriniennes.

o

a) Traitement du trouble du métabolisme du fer et de ses conséquences

Certaines mesures sont applicables à toutes les hémochromatoses essentielles, et agissent sur leurs divers éléments anatomocliniques, mais d'autres, dans la perspective du syndrome endocrinien, se montrent assez inopérantes sur lui : nous pensons en particulier aux saignées, si efficaces par leur répétition sur la maladie dans son ensemble, et n'influençant pas les insuffisances endocriniennes.

Le traitement a pour objectif essentiel d'assurer l'élimination de la surcharge en fer, à l'origine des troubles fonctionnels observés. Cette surcharge provient, nous l'avons vu, d'une augmentation de l'absorption digestive ; le fer détourné de la synthèse de l'hémoglobine, passe en majeure partie dans les réserves, bien que l'origine de cette déviation métabolique demeure incertaine. On sait pourtant que la tare se

transmet sur le mode dominant, que le gène responsable à pénétrance incomplète n'entraîne l'extériorisation de l'affection que dans un nombre limité de cas. Il doit donc être possible de réaliser une prophylaxie par la prospection de l'affection et par la prévention de ses manifestations les plus graves, diabète sucré, insuffisance endocrinienne, insuffisance cardiaque. Certains facteurs agissent comme de véritables agents de révélation de la tare, dénutritions, erreurs diététiques, voire alcoolisme.

a) Les chélateurs, en mobilisant les stocks ferriques et en provoquant leur élimination, offrent le moyen optimum de lutter étiologiquement contre l'anomalie. Les chélateurs non spécifiques primitivement utilisés se sont montrés inopérants. Mais par la suite, des chélateurs spécifiques, en particulier la desferrioxamine B ont fourni des moyens d'action vraiment efficaces. La desferrioxamine B correspond à l'acide trihydroxamique, qui appartient au groupe des sidéramines, dont certaines substances contiennent du fer (ferroxamine). Par contre la desferrioxamine n'en contient pas mais présente une forte affinité pour ce métal - et pour lui seul. 100 mg de produit peuvent fixer 9,9 mg de fer +++. Le résultat de cette fixation est que l'hydroxamate complexe de fer étant diffusible, s'élimine par le rein, alors que ni le sodium, ni le potassium ni le magnésium ou le zinc ne sont intéressés.

En pratique, on utilise actuellement surtout le méthane sulfonate de desferrioxamine, en ampoules de 2 ml dosées à 500 mg (Desferal CIBA). La dose quotidienne a été fixée à trois ampoules, soit 1500 mg, que

l'on peut perfuser en dilution dans 250 cm3 de sérum physiologique. Le produit peut également être injecté par voie intra-musculaire, en injection quotidienne. Puisque l'élimination du fer est rapide et qu'elle diminue également rapidement, le traitement pourra être poursuivi pendant plusieurs mois.

A ce traitement parentéral on pourra associer des capsules per os, dosées à 250 mg, de chlorhydrate de desferrioxamine, afin de fixer le fer alimentaire dans le tube digestif, et de s'opposer à son passage dans la circulation.

Un tel traitement paraît bien toléré pendant des mois. Les premiers auteurs qui l'ont déjà appliqué signalent une amélioration de l'état général, la disparition des douleurs hépatiques et vésiculaires, lorsqu'elles existent, une fonte de l'hépatomégalie, et dans quelques cas bien étudiés, une régression de la surcharge pigmentaire sur les ponctions-biopsies répétées le long de l'évolution.

b) Les saignées itératives. Elles ont été longtemps le seul moyen de soustraire à l'organisme les stocks ferriques qui surchargent les organes de l'hémochromatosique. On prélève en effet régulièrement du sang hypersidérémique, ce qui crée un besoin accru de fer pour la synthèse de l'hémoglobine et la réparation des pertes provoquées par la saignée. Pour faire face à ces besoins ainsi provoqués, les stocks ferriques se mobilisent et sont mis à la disposition du sang circulant. Il est curieux en effet de constater que malgré des soustractions massives et répétées de sang, le malade atteint d'hémochro-

matose idiopathique ne présente pas d'anémie.

La valeur des saignées reste donc indiscutée en ce qui concerne la soustraction des surcharges de fer de l'organisme. Mais certains auteurs pensent que la méthode des chélateurs leur est préférable, alors que pour d'autres, les saignées répétées restent la technique la plus aisée, la plus efficace, la plus physiologique, de soustraire le fer en excédent à l'organisme. Mais il faut poursuivre ces saignées régulièrement pendant des années. On peut ainsi escompter une soustraction satisfaisante de fer, en calculant que pour deux litres de sang retirés, on enlève environ un gramme de fer.

Il est remarquable de constater que les malades atteints d'hémochromatose idiopathique tolèrent remarquablement cette méthode des saignées itératives et prolongées. La difficulté de la méthode réside surtout dans l'obtention d'une persévérance suffisante. Il faut également soumettre les malades à une surveillance hématologique. On admet actuellement qu'en pratiquant trois fois par mois une saignée allant de 400 à 600 cm3 on soustrait de sept à dix grammes de fer par an, alors que le traitement par la desferrioxamine ne mobilise dans les urines et par an trois à cinq grammes de fer seulement. Il pourrait alors être avantageux, comme certains auteurs le proposent actuellement, d'associer les deux méthodes, le chélateur spécifique, les saignées itératives. Il faut un certain recul pour que la valeur de l'association puisse être jugée.

Dans le domaine qui nous occupe particulièrement ici, le syndrome endocrinien, il

faut reconnaître que les saignées ne semblent avoir eu aucune influence sur lui. Théoriquement au moins, les chélateurs pourraient être efficaces, dans la mesure toutefois où les insuffisances glandulaires proviennent directement et exclusivement d'une surcharge pigmentaire du parenchyme endocrinien. Or nous avons vu que malgré certaines hypofonctions notoires, la glande endocrine correspondante pouvait être indemne de dépôts ferriques, tout se jouant alors à l'échelon fonctionnel et vraisemblablement anté-hypophysaire.

Mais un fait ressort des observations publiées : l'inefficacité des saignées sur les insuffisances endocriniennes. Régime-saignées et chélateurs resteraient limités dans leur action s'ils n'étaient associés à un régime ferriprive ; un apport alimentaire excessif ou simplement normal en fer permet à l'hémochromatosique de stocker le métal que saignees et chélateurs ont ensuite pour charge de mobiliser et d'éliminer. On aidera donc leurs effets en supprimant, ce qui est logique, l'apport alimentaire de fer chez ces malades. On compte dans les conditions normales que la ration alimentaire quotidienne de l'adulte apporte de dix à quinze milligrammes de fer.

La suppression totale du fer alimentaire est irréalisable, mais on peut insister auprès des malades pour qu'ils évitent les aliments qui apportent le plus de métal dans leur alimentation : par exemple le jaune d'oeuf, les légumes verts tels que le cresson, les épinards, les pois, le persil, les endives, et aussi tous les légumes secs. Sous réserve du régime imposé par le traitement du diabète, on permettra le lait, le beurre,

l'huile, la crème fraîche, le blanc d'oeuf, les fruits à l'exception des groseilles, le sucre, le miel, la confiture. Parmi les substances médicamenteuses, il faut éviter l'utilisation des vitamines C qui favorise physiologiquement l'absorption du fer par voie digestive.

°

b) Le traitement des insuffisances endocriniennes

Si nous considérons le diabète bronzé, comme il nous paraît logique de le faire, comme un des aspects du syndrome endocrinien, intéressant les îlots de Langerhans et la sécrétion insulinique, nous voyons que les mesures thérapeutiques consacrées à une rééquilibration du diabète représentent un élément capital du traitement des hémochromatoses idiopathiques en général, de leurs expressions endocriniennes en particulier.

Comme dans tous diabètes sucrés, le traitement du diabète bronzé fera appel à une association de l'insulinothérapie et du régime de restriction glucidique modérée. L'objectif reste la suppression de la glycosurie et de l'hyperglycémie. Selon BOULIN, le diabète hémochromatosique se distingue du diabète sucré ordinaire : formes plus graves, acidosiques, exigeant l'insulinothérapie dans 96 p.cent des cas ; formes évolutives, exigeant l'élévation progressive des doses d'insuline ; enfin diabète insulino-résistant dans 57 p.cent des cas, du fait de la cirrhose associée. Mais il existe aussi des exemples d'insulino-sensibilité, et l'on a cité des accidents brutaux d'hypoglycémie, parfois mortels. Tous ces faits plaident en

faveur de la labilité particulière du diabète bronzé, ce qui a été expliqué par les altérations endocriniennes surrénaliennes et hypophysaires, venant interférer avec l'insuffisance du pancréas endocrine et venant compliquer aussi particulièrement le traitement insulinien de ces malades.

Pour les auteurs anglo-saxons, par contre, le diabète bronzé ne différerait guère du diabète sucré classique. En France, AZERAD dit avoir observé dans un certain nombre de cas, la possibilité de diminuer progressivement les doses d'insuline, ce qui témoignerait d'une amélioration de la tolérance au glucose. Nous avons aussi dit plus haut la grande rareté des complications vasculaires du diabète bronzé.

Selon les toutes dernières opinions, le diabète bronzé d'expression et d'intensité variables, est en règle général du ressort de l'insuline, alors que les antidiabétiques sulfamidés sont ici contre-indiqués, ou au moins inefficaces. L'insulinothérapie se limite aux formes les plus classiques des injections répétées d'insuline ordinaire, en doses fractionnées avec un régime équilibré restreignant la ration de lipides, afin de permettre un taux d'hydrates de carbone s'élevant à 200 grammes environ.

Le syndrome hypogonadique varie depuis une simple diminution de la libido jusqu'à sa perte totale, jusqu'à l'impuissance et à l'infantilisme. Les injections de testostérone ont donc été utilisées dès les premières observations d'insuffisance testiculaire. Actuellement on conseille une injection mensuelle de 100 à 200 mg d'androgène liposolu-

ble ; mais les résultats semblent surtout s'exercer sur l'état général et sur l'asthénie.

CAROLI et BERCU en 1938, mais surtout de GENNES, MAHOUDEAU et BRICAIRE signalèrent en 1944 l'action favorable de l'hormone mâle sur l'hémochromatose et ses complications endocriniennes. Par la suite, JUSTIN BESANCON, KLOTZ et leurs collaborateurs aboutirent à des conclusions analogues. Il ressort de tous ces travaux que la testostérone administrée à fortes doses, soit en injections parentérales, soit en implants, améliore certains symptômes de la maladie. Malheureusement rares sont les cas dans lesquels l'hormonothérapie mâle ramène la puissance sexuelle. On avait également espéré que les implants de testostérone, parfois efficaces dans le diabète sucré, auraient ici aussi une action bénéfique sur les troubles de la glycémie. Mais cet espoir a été déçu, en particulier par l'observation de de GENNES qui a vu apparaître le diabète au cours même du traitement testostéronique de l'hémochromatose. Il semble bien pourtant que l'hormone mâle influence la régulation glycémique de ces malades, peut-être en sensibilisant l'organisme à l'action de l'insuline, par blocage des facteurs hyperglycémiants anté-hypophysaires. Cette influence a même pu être dangereuse, comme l'ont montré GILBERT DREYFUS et MAMOU : après implants de méthyl-testostérone, un coma hypoglycémique est survenu chez trois malades sur quatre, avec deux évolutions mortelles.

Un autre effet a priori favorable de la testostérone serait chez ces malades d'abaisser, dans la majorité des cas, le fer séri-

que. Mais LEDERER a montré que l'hormone mâle augmente intensément l'avidité pour le fer des tissus de l'hémochromatosique. L'abaissement transitoire de la sidérémie pourrait être secondaire à l'augmentation de la masse musculaire, avide de fer, provoquée par les propriétés anabolisantes de la testostérone. L'augmentation de l'avidité pour le fer induite par la testostérone, doit être retenue et si elle se trouve vérifiée, pourrait constituer une contre-indication relative à l'hormonothérapie mâle de l'hémochromatose idiopathique. Ce n'est en tous cas qu'un traitement symptomatique, et qui n'agit pas sur les symptômes fondamentaux qui font la gravité de la maladie.

Les preuves d'un déficit fonctionnel thyroïdien ne peuvent généralement pas être établies, et cela malgré la surcharge pigmentaire du tissu thyroïdien. Si bien que l'opothérapie thyroïdienne ne trouve pas de justification ici. Naturellement si une insuffisance thyroïdienne se surajoutait au tableau clinique de l'hémochromatose idiopathique, ou si elle venait exprimer un retentissement périphérique de l'hypopituitarisme, une thérapeutique substitutive pourrait trouver ses indications.

L'opothérapie anté-hypophysaire ne paraît pas améliorer le syndrome ; pourtant, GILBERT DREYFUS et SAVOIE ont mis en évidence l'origine anté-hypophysaire de l'insuffisance gonadique de la plupart des malades atteints d'hémochromatose essentielle, lorsque le tissu testiculaire se trouve indemne de dépôts de fer. Ils ont donc préconisé l'administration de gonadotrophine chorionique, aux doses efficaces de 1.500 à 5.000 Unités par jour, traitement à poursuivre pen-

dans plusieurs semaines, ou même plusieurs mois. Ils ont ainsi traité sept de leurs malades, avec des résultats favorables et même parfois spectaculaires. L'action clinique a été comparable, sinon supérieure, à celle obtenue par la testostérone : atténuation de l'asthénie, amélioration de l'activité, éclaircissement des téguments, et, surtout, retour de la puissance sexuelle dans la majorité des cas, avec repousse des poils tombés depuis longtemps. Les modifications biologiques, par contre, ont été plus modestes. Elles se sont limitées à une majoration franche de l'élimination urinaire des 17-cétostéroïdes. Dans un des cas de GILBERT DREYFUS, la biopsie testiculaire a permis d'affirmer que le traitement avait provoqué une hyperplasie des cellules de Leydig. Il apparaît donc que l'emploi de la gonadotrophine chorionique mérite d'être retenu, mais une plus grande expérience est nécessaire avant d'en considérer l'emploi comme indiqué dans tous les cas d'hypogonadisme.

Enfin, plusieurs auteurs disent avoir tiré bénéfice de l'emploi de l'A.C.T.H., en particulier dans la réduction de l'insulino-résistance.

Le syndrome endocrinien apparaît donc à la fois comme appartenant directement au trouble métabolique qui est à la base même de l'hémochromatose idiopathique, et comme assez indépendant de lui dans une certaine mesure. En effet, le traitement dirigé contre l'hémochromatose, saignées, chélateurs, s'il améliore les manifestations générales liées à cette déviation génétique, n'influence pratiquement pas ses expressions endocriniennes. Quant aux insuffisances glandulaires, si elles

proviennent d'une hypo-hypophysie, leur traitement direct, hormonosubstitutif est sans effet ; et pourtant l'A.C.T.H. et l'opothérapie anté-hypophysaire n'ont que des effets limités. L'hémochromatose idiopathique, tare génétique, ne peut être ni guérie, ni même améliorée, si ce n'est par des mesures sympatomatiques ou substitutives à renouveler pendant de longues périodes de temps.

-:-

- V -

CONCLUSIONS

-:-

I - Le diabète bronzé, la cirrhose pigmentaire des classiques, comportent une série de symptômes associés, au nombre desquels figurent des manifestations de la série endocrinienne : outre le diabète pancréatique, un hypogonadisme est fréquemment observé, des anomalies fonctionnelles et anatomiques cortico-surrénales sont possibles. Pour la plupart des auteurs, l'origine des troubles endocriniens est anté-hypophysaire.

II - Les observations accumulées ces dernières décennies ont permis de grouper des faits assez disparates dans la catégorie des hémochromatoses, dont certaines sont secondaires à une hémolyse, des transfusions sanguines, alors que d'autres, idiopathiques, proviennent d'un trouble inné du métabolisme du fer. Or dans ces hémochromatoses idiopathiques, on retrouve les expressions endocriniennes signalées dans les premières observations de diabète bronzé.

III - Le syndrome endocrinien des hémochromatoses idiopathiques peut s'expliquer de deux façons :
ou bien les dépôts pigmentaires au niveau des glandes à sécrétion, et les réactions fibreuses qu'ils provoquent, sont les respon-

sables des insuffisances fonctionnelles observées ; ou bien, en l'absence de ces infiltrations ferriques, l'hypofonction endocrinienne provient d'une insuffisance hypophysaire, ou même d'un trouble également inné, métabolique, retentissant au niveau des glandes endocrines.

IV - Les essais thérapeutiques ne précisent guère le mécanisme physiopathologique exact du syndrome endocrinien hémochromatosique. Le traitement général du trouble, saignées, chélateurs, n'a qu'une action modérée ou nulle sur l'insuffisance glandulaire. L'opothérapie ou l'hormonothérapie spécifiques, selon la localisation de l'insuffisance endocrinienne, ont des effets inconstants : on cite cependant des cas d'insuffisance gonadique améliorés par la testostérone, des infantilismes ayant bénéficié des gonadotrophines hypophysaires, et des syndromes endocriniens globaux atténués par l'A.C.T.H. Mais il ne faut pas oublier que la note endocrinienne, comme l'hémochromatose elle-même, sont d'essence génétique, donc irréductibles, tout au plus pourra-t-on en atténuer les effets par des moyens thérapeutiques prolongés ou répétés.

-:-

Vu :
Le Président :
Signé : H. BRICAIRE

Vu :
Le Doyen :
Signé : G. BROUET

Vu et Permis d'Imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :
Signé : Jean ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

-:-

ANDRE J.
Le démembrement des hémochromatoses.
Revue Intern. Hépatologie 1961 n°2
pages 113-174.

AZERAD E., LUBETZKI J., ROSSELIN G.
Les aspects endocriniens de l'hémochromatose.
Les quatrièmes journées de Diabétologie Vals-les-Bains 21-23 sept. 1962.

AZERAD E.
Evolution particulière des troubles endocriniens et syndrome de Sheehan terminal au cours d'une hémochromatose idiopathique.
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris 7 juin 1963.

BESANCON F., de GENNES L., DELARUE J., OUMANSKY
Cirrhose pigmentaire avec infantilisme et insuffisance cardiaque et aplasies endocriniennes multiples.
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris 1932 n°21, p.967.

BRICAIRE H., DARNIS F., DREYFUS B.,GILBERT DREYFUS, HAMBURGER J., NETTER A. PEQUIGNOT H.
Quelles sont les possibilités thérapeutiques dans l'hémochromatose idiopathique ? Presse Méd.17 déc. 1960, LXVIII pages 2191-2194.

CHABOT J., ALBEAUX FERNET M.
Hémochromatose et thyroïde.
XXXIVe Congrès Fr. Méd. Lyon , sept. 1963.

CLERC A., BASCOURET M., ANDRE R.
Cirrhose pigmentaire, atrophie testiculaire et insuffisance cardiaque grave.
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris 1935 LI, page 1228.

DECOURT J., MICHARD J.P.
Le rôle de l'hypophyse dans le déficit endocrinien des hémochromatoses.
XXXIVe Congrès Fr. Méd. Lyon sept. 1963.

GAJDOS A.
La biochimie du métabolisme du fer.
Presse Méd. 12 juin 1965, LXXIII, p.1689-1694 - 19 juin 1965, LXXIII, p.1751-1754.

de GENNES L., DELARUE J., De VERICOURT R.
Sur un nouveau cas de cirrhose pigmentaire avec infantilisme et myocardie. Le syndrome endocrino-hépato-cardiaque.
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris 1935, LI, p.1228.

de GENNES L., GERMAIN A.
Sur deux nouveaux cas de cirrhose pigmentaire avec infantilisme et défaillance cardiaque.
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris 1950, page 665.

de GENNES L. MAHOUDEAU D., BRICAIRE H.
Cirrhose pigmentaire avec troubles en-

docriniens. Action de la testostérone.
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris 1944, LX, page 336.

de GENNES J., BRICAIRE H.
Sur le syndrome endocrinien des cirrhoses bronzées.
XXXIVe Congrès Fr. Méd. Lyon sept. 1963.

GERMAIN A.
L'origine endocrinienne de certaines cirrhoses.
Presse Méd. 1938 n°11, page 186.

GILBERT-DREYFUS, MAMOU H.
Implants de testostérone et cirrhose bronzée. Dangers de la méthyl-testostérone.
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris 1951 XXVII p.2393.

GILBERT-DREYFUS, SAVOIE J.C., SEBAOUN J.
Insuffisance testiculaire dans les hémochromatoses.
XXXIVe Congrès Fr. Méd. Lyon sept. 1963.

JUSTIN-BESANCON L., KLOTZ H.P., BARBIER P., VILLIAUMEY J.
L'effondrement des 17-cétostéroïdes urinaires et l'intérêt de l'implantation de testostérone dans la cirrhose bronzée.
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris 1950 LXVI, page 415.

KISSEL P., DEBRY G., MARCHAL C., LECLERE J.
Deux observations d'insulino-résistance au cours de l'hémochromatose.
Assoc. Diabétologues Langue Fr. 18 mai 1963.

KLECKNER M.S. jr., KARK R.M.
Clinical features, pathology and therapy of hemochromatosis.
Journ. Am. Med. Assoc. 23 avril 1955, CLVII, pages 1471-1476.

LEDERER J.
Etude du contrôle endocrinien et du métabolisme du fer dans les hémochromatoses.
XXXIVe Congrès Fr.Méd. Lyon sept.1963.

LEVY A., BERT J.M.
L'insuffisance surrénale des hémochromatoses.
Réun. Assoc. Diabétol. Langue Fr. Lyon oct. 1961.

MICHON P., LARCAN A., HURIET C., VERT P
Hémochromatose et insulino-résistance. Efficacité d'un traitement par ACTH.
Journées Assoc. Diabétol. Langue Fr. Bordeaux nov.1960.

MIROUZE J., JAFFIOL C., MARY P., SAADE F. PASTORELLO R.
La fonction hypophysaire de l'hémochromatose. A propos de seize observations.
Soc. Sc. Méd. Montpellier 28 mai 1965.

PAPAFOTIS C.
Hémochromatose, infantilisme et insuffisance cardiaque.
Presse Méd. 8 août 1959 LXVII pages 1486-1487.

PESTEL M.
Les hémochromatoses.
Presse Méd. 18 avril 1964, LXXII, pages 1139-1141.

PETITE J.P.
Le démembrement des hémochromatoses.
Presse Méd. 16 juin 1962, LXX, p.1474.

PRINZIE A., LEDERER J.
Contrôle endocrinien du métabolisme du fer.
Soc. Endocrinol. 3 déc.1959, 2 mars 1961.

SHELDON J.H.
Haemochromatosis.
London Oxford. Univ. Pr. 1935.

TABBARA W., LUBETZKI J.
Une observation anatomoclinique d'hémochromatose chez un homme, terminé par un syndrome de Sheehan.
Soc. Anat. Paris 5 oct. 1961.

THIERS H., COLOMB D., FAYOLLE J., ARCADIO F., NOVE JOSSERAND
Cirrhose pigmentaire avec importants troubles endocriniens.
Soc. Fr. Dermatol. Syph. Réun. Lyon. 18 déc. 1958.

VAGUE J., BERNARD P., CODACCIONI J.I., GARRIGUES J.C., BOYER J., GRATECOS J.
L'activité corticosurrénale dans l'hémochromatose.
XXXIVe Congrès Fr. Méd. Lyon sept. 1963.

ROYER de VERICOURT E.
Les syndromes endocrino-hépatocardiaques. Thèse de Paris 1935.

ROYER de VERICOURT E., HURET, DALMAS
Myocardite pigmentaire (syndrome endocrino-hépatomyocardique).
Arch. mal. Coeur 1948, XLI, page 530.

WARTER J., WEILL J.P., WEILL BOUSSON Mme
Les manifestations endocriniennes des hémachromatoses.
XXXIVe Congrès Fr. Méd. Lyon sept. 1963.
Les hémochromatoses.
XXXIVe Congrès Fr. Médecine Lyon 26-28 sept. 1963.

-:-

TABLE DES MATIERES

-:-

Pages

I - Avant-Propos 15

II - Historique 21

III - Etude anatomo-clinique 27

a) Syndrome endocrinien global 30
b) Syndrome hypophysaire 32
c) Syndrome gonadique 39
d) Syndrome cortico-surrénalien 40
e) Syndrome pancréatique, le diabète 41
f) Syndrome thyroïdien 45

IV - Traitement 47

1/ Des troubles du métabolisme du fer et de ses conséquences 48

a) chélateurs 49
b) saignées 50
c) régime 52

2/ des insuffisances endocriniennes 53

V - Conclusions 59

Bibliographie 61

-:-

SERMENT

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

-:-